

Celem projektu jest opracowanie modeli predykcyjnych umożliwiających przewidywanie właściwości metabolicznych kandydatów na leki, co przekłada się na opracowanie kandydatów o większej szansie na sukces kliniczny. Metabolizm ksenobiotyków odpowiada za procesy prowadzące do zmniejszenia lub zwiększenia aktywności biologicznej leku, może być podłożem interakcji międzylekowych, a także przyczyną obserwowanej toksyczności czy działań niepożądanych. Proponowane procedury badawcze mogą stać się elementem racjonalnego projektowania nowych leków, z uwzględnieniem ich stabilności metabolicznej. Racjonalizacja procesu projektowania nowych leków jest niezwykle istotna i może przyczynić się to pożądanego skrócenia czasu potrzebnego do wprowadzenia innowacyjnego leku na rynek, a także umożliwić obniżenie jego ceny.

W proponowanym projekcie zbadane zostaną pochodne arylopiiperazyny – potencjalni kandydaci na leki przeciwdepresyjne i przeciwlękowe. Wykonane zostaną eksperymenty biochemiczne w warunkach *in vitro* oraz ich interpretacja z wykorzystaniem narzędzi chemometrycznych opartych na danych uzyskanych z modelowania molekularnego. Analiza jakościowa w części eksperymentalnej zostanie zrealizowana z wykorzystaniem techniki chromatografii ciekowej sprzężonej ze spektrometrią mas. Opracowane modele umożliwią całościową ocenę zależności pomiędzy strukturą chemiczną a stabilnością metaboliczną z uwzględnieniem pierwszej i drugiej fazy metabolizmu, jak również klasyfikację związków ze względu na możliwość wystąpienia reakcji glukuronidacji.

Unikalne podejście, które z jednej strony nie pomija znaczenia i jakości wykonania części doświadczalnej, a z drugiej wykorzystuje najnowsze osiągnięcia chemii obliczeniowej i chemometrycznego modelowania zjawisk biologicznych, daje szansę na realny wkład w racjonalizację projektowania, syntezy, a w dalszej kolejności wprowadzenia nowych, innowacyjnych leków na rynek farmaceutyczny. Wyniki projektu, co warto podkreślić, chociaż bezpośrednio dotyczyć będą pochodnych arylopiiperazyny, poprzez analogię będą mogły być zaaplikowane do oceny stabilności metabolicznej innych grup kandydatów na leki.